

# Neoplasie Occupazionali

Tessuti di derivazione	Tumori benigni	Tumori maligni
Tessuti <i>mesenchimali</i> non linfo-emopoietici	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fibroma</li> <li>• Lipoma</li> <li>• Condroma</li> <li>• Angioma</li> <li>• Leiomioma</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fibrosarcoma</li> <li>• Liposarcoma</li> <li>• Condrosarcoma</li> <li>• Osteosarcoma</li> <li>• Angiosarcoma</li> </ul>
Tessuti <i>mesenchimali</i> linfo-emopoietici  1. Tessuto linfoide 2. Tessuto mieloide		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mieloma</li> <li>• Malattia di Hodgkin</li> <li>• Linfoma non Hodgkin</li> <li>• Leucemia linfatica</li> <li>• Leucemia mieloide</li> </ul>
Tessuti <i>epiteliali</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Papilloma</li> <li>• Adenoma</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carcinoma papillare</li> <li>• Carcinoma spinocellulare</li> <li>• Carcinoma squamocellulare</li> <li>• Carcinoma basocellulare</li> <li>• Adenocarcinoma</li> <li>• Carcinoma indifferenziato</li> </ul>
Tessuti <i>nervosi</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glioma</li> <li>• Neurinoma</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glioblastoma</li> <li>• Neuroblastoma</li> <li>• Retinoblastoma</li> </ul>
Tessuto <i>produttore di melanina</i>	Nevo melanocitico	Melanoma
Tessuto <i>epiteliale coriale</i>		Corionepitelioma
Tessuti <i>embrionali</i>	Teratoma	Carcinoma emb

# Neoplasie Occupazionali

## Eziopatogenesi



**Il cancro:  
malattia  
multifattoriale**



# Neoplasie Occupazionali

**Cancerogeno:**  
un agente capace di aumentare  
l'incidenza di tumori maligni (IARC)

## Genotossico

Agisce nello stadio della iniziazione, inducendo una alterazione, ereditabile, in genere irreversibile, nel materiale genetico. Non hanno dose soglia anche se l'incremento di iniziazione e del rischio di cancro è proporzionale alla dose

## Epigenetico

Agisce come promotore, non causando un danno diretto del materiale genetico. Hanno teoricamente una dose soglia, causano alterazioni biochimico-funzionali e immunologiche anche reversibili che però possono condizionare l'abnorme proliferazione di cellule "iniziate"

# Fattori di rischio per neoplasie....

Neoplasie  
Occupazionali

## STILI DI VITA

- Fumo attivo e fumo passivo
- Alcool
- Attività fisica
- Dieta
- BMI

## RISCHIO AMBIENTALE

- Inquinamento ambientale
- Inquinamento elettromagnetico
- Radon

## RISCHIO OCCUPAZIONALE

- Amianto
- Aflatossine
- Benzene
- Ammine aromatiche

**Operatori sanitari**

## INFEZIONI

- Epatite B e C
- HIV
- EBV
- HPV

# Prime osservazione di tumori professionali

<i>Autore</i>	<i>Anno</i>	<i>Esposizione</i>	<i>Rischio</i>	<i>Categoria professionale</i>
P.Pott	1775	fuliggine	ca. scroto	spazzacamini
F.H.Haerting W.Hesse	1789	miniera (radon)	ca. polmone	minatori
L. Rehn	1895	coloranti (a.a.)	ca. vescica	produzione, uso tinte



# CANCEROGENESI IN AMBITO OCCUPAZIONALE

Neoplasie  
Occupazionali

E' noto da tempo che l'ambiente di lavoro può essere sede di agenti e situazioni di rischio cancerogeno.

1° Segnalazione 1775: Neoplasia dello scroto negli spazzacamini

2° Segnalazione 1885: Incidenza di cancro nella vescica fra i lavoratori di industrie di vernici.

Attualmente, stime in gran parte condivise, **attribuiscono all'esposizione professionale la responsabilità del 10% di tutti i tumori.**

Ciò vuol dire che, essendo in Italia i decessi per tumore circa 150.000 all'anno, **oltre 15.000** l'anno potrebbero essere dovuti ad esposizioni contratte durante l'attività lavorativa: una percentuale due volte maggiore rispetto a quella dovuta a decessi per infortuni sul lavoro.

# Principali agenti cancerogeni

**Neoplasie  
Occupazionali**

## Cancerogeni chimici



- **Organici**
  - **Idrocarburi policiclici aromatici**
  - **Alchilanti diretti**
  - **Nitrosocomposti**
  - **Azocomposti**
  - **Ammine aromatiche**
  - **Altri**
- **Inorganici**
  - **Composti del cromo esavalente**
  - **Nichel**
  - **Cadmio**
  - **Asbesto ( Amianto)**

## Cancerogeni fisici



- **Radiazioni ionizzanti**
- **Raggi *alfa*, Raggi *gamma***
- **Gas Radon**
- **Campi elettromagnetici ?**

## Cancerogeni biologici



- **HBV, HCV**
- **Papilloma virus**
- **EBV**
- **HIV**
- **Helicobacter pylori**
- **Schistosoma Haematobium**

# Principali sedi di neoplasia

Neoplasie  
Occupazionali

- **Mesoteli (membrane seriose)**
- **Cavità nasali e paranasali**
- **Fegato**
- **Cute**
- **Polmoni**
- **Apparato emopoietico**
- **Vie urinarie**






# Neoplasie Occupazionali

<b>Mansione / industria</b>	<b>Agente cancerogeno</b>	<b>Tipo di Neoplasia</b>
<p>a) Produzione e manutenzione di forni per panificazione</p> <p>b) Produzione e manutenzione di caldaie</p> <p>c) Conduttore di caldaie</p> <p>d) Produzione e utilizzo di cemento amianto (eternit) in edilizia: lastre per tetti, tubature</p> <p>e) Addetto alla coibentazione in edilizia, fonderia, termoidraulica e altre industrie</p> <p>f) Riparazione e montaggio freni e frizioni per autoveicoli</p> <p>g) Produzione e manutenzione di locomotori e carrozze ferroviarie</p> <p>h) Produzione e utilizzo corde, tessuti e cartoni in amianto</p> <p>i) Industria del vetro</p> <p>j) Costruzioni e riparazioni navali e aeronautiche</p> <p>k) Macchinista (ferroviere, navale, aeronautico)</p> <p>l) Utilizzo di talco (profumeria, concia pelli)</p>	<b>Amianto</b>	<b>CANCRO DEL POLMONE</b>  <b>MESOTELIOMA (PLEURICO, PERITONEALE O PERICARDICO)</b>

# Neoplasie Occupazionali

Mansione / industria	Agente cancerogeno	Tipo di Neoplasia
<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Addetto laminatoio (siderurgia)</li> <li>b) Operatori macchine utensili (tornitore, fresatore, trapanista, lubrificatore, meccanico, ecc.) con impiego di oli minerali e fluidi lubrorefrigeranti.</li> <li>e) Produzione teli bituminosi</li> <li>d) Asfaltista</li> <li>e) Addetto bitumatura in edilizia</li> <li>f) Lavorazione del coke e produzione di gas illuminante</li> <li>g) Manutenzione e pulizia camini e caldaie</li> <li>a) Fonderia ferro/acciaio</li> <li>b) Produzione e ricostruzione pneumatici e altri impieghi del nerofumo</li> <li>b) Produzione alluminio per elettrolisi</li> </ul>	<p><b>Idrocarburi policiclici aromatici</b></p>	 <p><b>CANCRO DEL POLMONE</b></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>k) Produzione leghe contenenti cadmio</li> <li>b) Fabbricazione pile NiCd</li> <li>m) Industria recupero del cadmio</li> <li>a) Fabbricazione pigmenti contenuti cadmio</li> <li>b) Verniciatura a spruzzo con vernici contenenti cadmio</li> <li>b) Utilizzo leghe contenenti cadmio (saldo-brasatura, utensili diamantati, oreficeria)</li> </ul>	<p><b>Cadmio</b></p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>q) Produzione del berillio</li> <li>c) Preparazione e utilizzo leghe e composti contenenti berillio</li> </ul>	<p><b>Berillio</b></p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>s) Fabbricazione resine a scambio ionico e altri polimeri</li> </ul>	<p><b>Bisclorometilene</b></p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>b) Estrazione, raffinazione e metallurgia di metalli non ferrosi contenenti arsenico come impurità (sopr. rame, piombo, zinco, cobalto)</li> <li>a) Produzione e utilizzo di pigmenti contenenti arsenico</li> <li>v) Concerie</li> <li>w) Uso erbicidi, insetticidi e rodenticidi in agricoltura</li> </ul>	<p><b>Arsenico</b></p>	

# Neoplasie Occupazionali

<b>Mansione / industria</b>	<b>Agente cancerogeno</b>	<b>Tipo di Neoplasia</b>
a) Fonderie	<b>Silice cristallina</b>	<b>CANCRO DEL POLMONE</b>
b) Produzione e utilizzo di refrattari		
c) Industria ceramica		
d) Lavori in miniere e gallerie		
e) Saldatura acciai speciali	<b>Nichel</b>	
f) Nichelatura galvanica		
g) Fabbricazione pile NiCd		
h) Saldatura acciai speciali	<b>Cromo</b>	
i) Cromatura galvanica		
j) Concia delle pelli		
k) Produzione e uso di coloranti a base di cromo (compresa verniciatura a spruzzo)		
l) Produzione di PVC	<b>Cloruro di Vinile Monomero</b>	
m) Minatori (miniere di uranio, ferro, pirite)	<b>Radon</b>	

# Neoplasie Occupazionali

<b>Mansione / industria</b>	<b>Agente cancerogeno</b>	<b>Tipo di Neoplasia</b>
Fabbricazione di mobili e lavorazione del legno.	<b>Polvere di legno</b>	<b>CARCINOMA CAVITÀ NASALI E PARANASALI</b>
Saldatura acciai speciali	<b>Cromo</b>	
Cromatura galvanica		
Concia delle pelli		
Produzione e riparazione calzature	<b>Polvere di cuoio</b>	
Saldatura acciai speciali	<b>Nichel</b>	
Nichelatura galvanica		
Fabbricazione pile NiCd		

<b>Mansione / industria</b>	<b>Agente cancerogeno</b>	<b>Tipo di Neoplasia</b>
) Produzione e utilizzo di coloranti	<b>Amine aromatiche</b>	<b>Cancro della Vescica</b>
) Industria della gomma		
) Produzione e ricostruzione pneumatici (nero fumo)	<b>Idrocarburi policiclici aromatici</b>	
) Asfaltista (catrame)		
) Operatore di macchine utensili (oli minerali)		

<b>Mansione / industria</b>	<b>Agente cancerogeno</b>	<b>Tipo di Neoplasia</b>
Produzione e riparazione calzature	<b>Benzene</b>	<b>LEUCEMIE ACUTE LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA</b>
Industria della gomma		
Industria chimica e petrolchimica		
Industria materie plastiche		
Industria automobilistica		
Meccanici di autovetture		
Benzinaio		
Personale sanitario	<b>Radiazioni ionizzanti</b>	
Addetto alla sterilizzazione	<b>Ossido di etilene</b>	

**Neoplasie Occupazionali**

<b>Mansione / industria</b>	<b>Agente cancerogeno</b>	<b>Tipo di Neoplasia</b>
Produzione di PVC	<b>cloruro di vinile monomero</b>	<b>CARCINOMA E ANGIOSARCOMA DEL FEGATO</b>
Estrazione, raffinazione e metallurgia di metalli non ferrosi contenenti arsenico come impurità (rame, piombo, zinco, cobalto)	<b>Arsenico</b>	
Produzione e utilizzo di pigmenti contenenti arsenico		
Concerie		
Uso erbicidi, insetticidi e rodenticidi in agricoltura	<b>Virus epatite B e C</b>	
Personale sanitario		
Altri lavoratori esposti ad agenti biologici a trasmissione ematica		



Recenti stime epidemiologiche  
attribuiscono all' occupazione

- dal 30 all' 80% dei mesoteliomi (pleurici e peritoneali)
- dall' 1 al 40 % dei tumori polmonari
- dal 4 al 24 % dei tumori della vescica

# La cute

## Neoplasie Occupazionali

Principali esposizioni lavorative che comportano un aumentato rischio di tumore della cute:

- **Raggi UV**
- **Radiazioni ionizzanti**
- **IPA**
- **Arsenico**

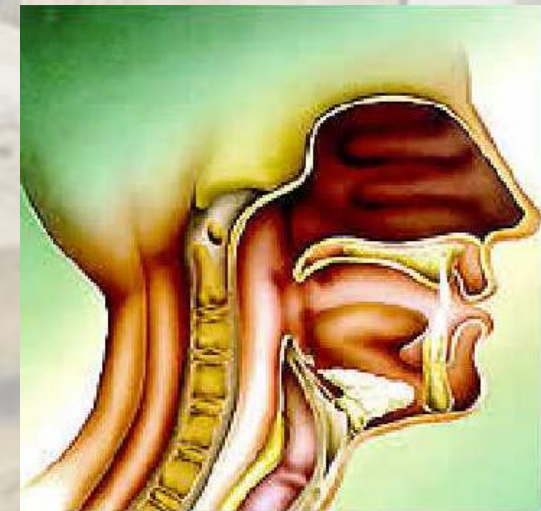


# I seni paranasali

## Neoplasie Occupazionali

Principali esposizioni lavorative che comportano un aumentato rischio di tumore della cute:

- Nichel e suoi composti
- Produzione alcool isopropilico
- Polvere di legni duri
- Cromo esavalente
- Lavorazione del cuoio
- Formaldeide





# Il polmone e le sierose

## Neoplasie Occupazionali

**Principali esposizioni lavorative che comportano un aumentato rischio di tumore polmonare:**

- Asbesto
- Composti cromo esavalente e del nichel
- Arsenico e composti arsenicali
- Berillio e suoi composti
- Cadmio e suoi composti
- Radon
- Silice cristallina
- Gasificazione del carbone
- Attività di verniciatore
- Peci, catrami e fuliggini
- Diossina



# UTILIZZAZIONE DELL'AMIANTO

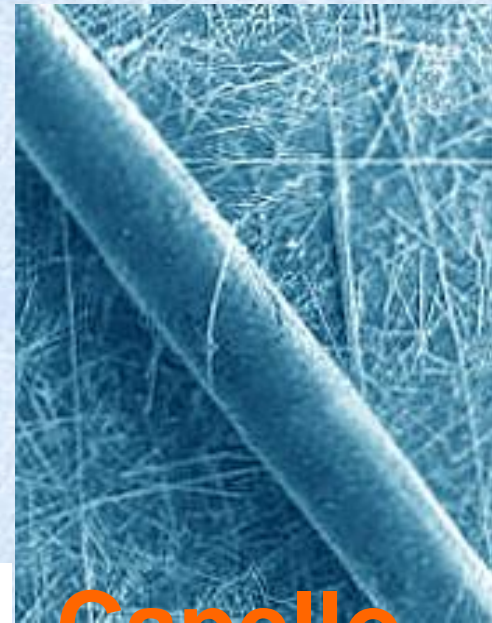
## Neoplasie Occupazionali

- **EDILIZIA** (manufatti in cemento amianto, applicazione a spruzzo per intonaci isolanti)
- **IND. NAVALE, AERONAUTICA, FERROVIARIA** (rivestimenti coibentanti ed antincendio)
- **IND. AUTOMOBILITICA** (guarnizioni per freni e frizioni, applicazioni coibentanti)
- **IND. MATERIE PLASTICHE** (additivi, rinforzanti per manufatti vari)
- **INDUTRIA CHIMICA** (filtri e guarnizioni)
- **IND. METALLURGICA** (schermi ed indumenti protettivi, coibentazione di forni e caldaie)
- **ALTRI** (cartoni, vernici, pitture, indumenti)

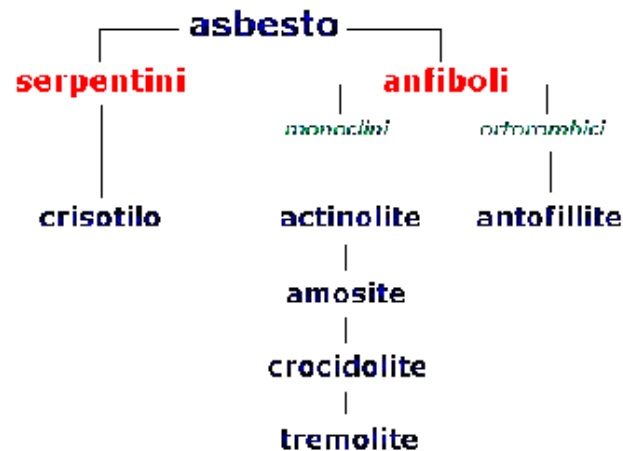


# Cos'è l'amianto?

**Amianto: nome generico di una serie di silicati fibrosi naturali, divisi in due principali classi, gli anfiboli e i serpentini; di forma cristallina, possono presentarsi in fibrille isolate oppure in fasci.**



**Capello -  
Fibra**



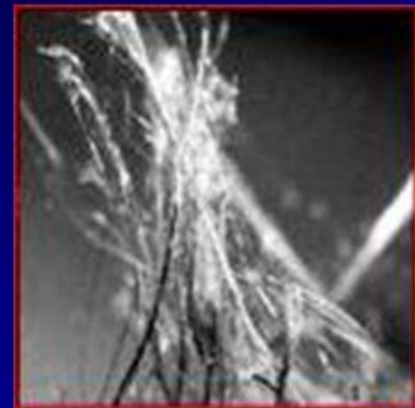
# AMIANTO: il minerale

L'amianto (o asbesto) è un minerale fibroso costituito da silicati, classificabile in due gruppi:

- **serpentino**, che include un solo minerale, il crisotilo (o *amianto bianco*), che è un silicato idrato di magnesio;
- **anfiboli**, che includono vari minerali (crocidolite o *amianto blu*, amosite o *amianto bruno*, antofillite, tremolite, actinolite) costituiti da silicati di magnesio ferro calcio e alluminio.

**Oltre il 93% dell'amianto usato commercialmente è rappresentato dal crisotilo, materiale reperibile abbondantemente ed a basso costo, dalle ottime caratteristiche di flessibilità, lunghezza, struttura e resistenza alla tensione ed al calore.**

**Benchè l'uso prevalente sia stato di amianto crisotilo, nella maggior parte dei settori produttivi sono state usate mescole di fibre, comprensive di anfiboli.**





# Due grandi gruppi: gli Anfiboli

L'amianto di ANFIBOLI è un silicato di calcio e magnesio caratterizzato da fibre fragili, che si spezzano facilmente ma possono essere intessute;

il gruppo è rappresentato dalle seguenti specie:

## CROCIDOLITE

(amianto blu, dal greco "fiocco di lana")



## TREMOLITE

(dal nome della *Val Tremola* in Svizzera)



## ACTINOLITE

(dal greco "pietra raggiata")



## ANTOFILLITE

(dal greco "garofano")



## AMOSITE

(amianto bruno, acronimo di *Asbestos Minos Of South Africa*)

## **DIFFERENZE SPECIFICHE TRA SERPENTINO E ANFIBOLI**

### **AMIANTO di ANFIBOLO:**

- **alto potenziale cancerogeno**
  - **fibre rigide aghiformi**
  - **elevata biopersistenza**
- **interesse commerciale: solo l'amianto blu e bruno**

### **AMIANTO del SERPENTINO o amianto bianco:**

- **più malleabile e flessibile**
- **minore potenziale cancerogeno**
- **99% della produzione attuale**

# Dove si trova l'amianto?

L'amianto si trova in prodotti di vario genere ma realizzati prima del 1992

Perché?

La **legge 257 del 1992** VIETA l'estrazione, l'importazione, l'importazione e la commercializzazione di amianto, di prodotti di amianto o contenenti amianto.



# Dove si trova l'amianto?

**Prima del 1992** per le sue proprietà di

- *incombustibilità*
- *resistenza* alle alte temperature, all'usura, all'aggressione delle sostanze chimiche e alla trazione
- facile lavorazione e *flessibilità*
- *potere assorbente*

con l'amianto sono state costruite...

...prodotti in cemento amianto, corde, filati, tute protettive





...prodotti isolanti acustici, termici, anticondensa







# PATOLOGIE ASBESTO-CORRELATE

Neoplasie  
Occupazionali

- **NON NEOPLASTICHE**

- **Polmonari**

- Asbestosi Parenchimale (pneumoconiosi sclerogena)

- **Pleuriche**

- Placche pleuriche
- Ispessimenti pleurici diffusi
- Versamenti pleurici recidivanti

- **NEOPLASTICHE**

- **Carcinoma broncogeno**

- **Mesotelioma (pleurico e peritoneale)**

- **T. di altre sedi (laringe, tratto g-e, etc)**



## Peculiarità del tessuto mesoteliale.....

**Il mesotelio è un residuo embrionale persistente nell'adulto, derivato dal rivestimento della primitiva cavità celomatica.....**

■ **Mantiene caratteristiche di multipotenzialità potendosi differenziare sia in senso epiteliale che connettivale ....**

■ **Ne consegue il polimorfismo istologico, la peculiare malignità e la refrattarietà alla terapia.....**

# Mesotelioma pleurico

Neoplasie  
Occupazionali

Il mesotelioma pleurico maligno origina dalle cellule mesoteliali di rivestimento della pleura

## Tipi istologici:

1. Epitelioide
2. Sarcomatoide
3. Bifasica o mista

# Mesotelioma pleurico

Neoplasie  
Occupazionali

Attività lavorativa (esposizione a fibre di amianto)



Insorgenza di Mesotelioma pleurico maligno  
nel 50-80 % dei casi

- Il mesotelioma (pleurico > peritoneale) è più frequente (RR: 5-20) nei lavoratori esposti ad amianto
- Il mesotelioma è più frequente negli esposti a crocidolite rispetto agli esposti a crisotilo (impiego precedente al 1986)
- L'asbesto agisce sia come induttore che promotore del mesotelioma pleurico

# Fibra

## Neoplasie Occupazionali

**“Particella allungata che abbia un rapporto lunghezza/diametro  $> 3:1$ .”**

\* importanti dal punto di vista patogenetico:  
lunghezza  $> 5\mu\text{m}$  e diametro  $< 3\mu\text{m}$

### **Naturali (asbesto):**

- Più importanti dal punto di vista patogenetico
- Suddivisione in fasci longitudinalmente
- Incremento della frazione respirabile

### **Artificiali (lana di vetro, di scoria, di roccia):**

- Suddivisione trasversale dei fasci fibrosi
- Eliminazione rapida dei frammenti fibrosi
- Progressiva riduzione della frazione respirabile



# INCORPORAZIONE DELL'ASBESTO

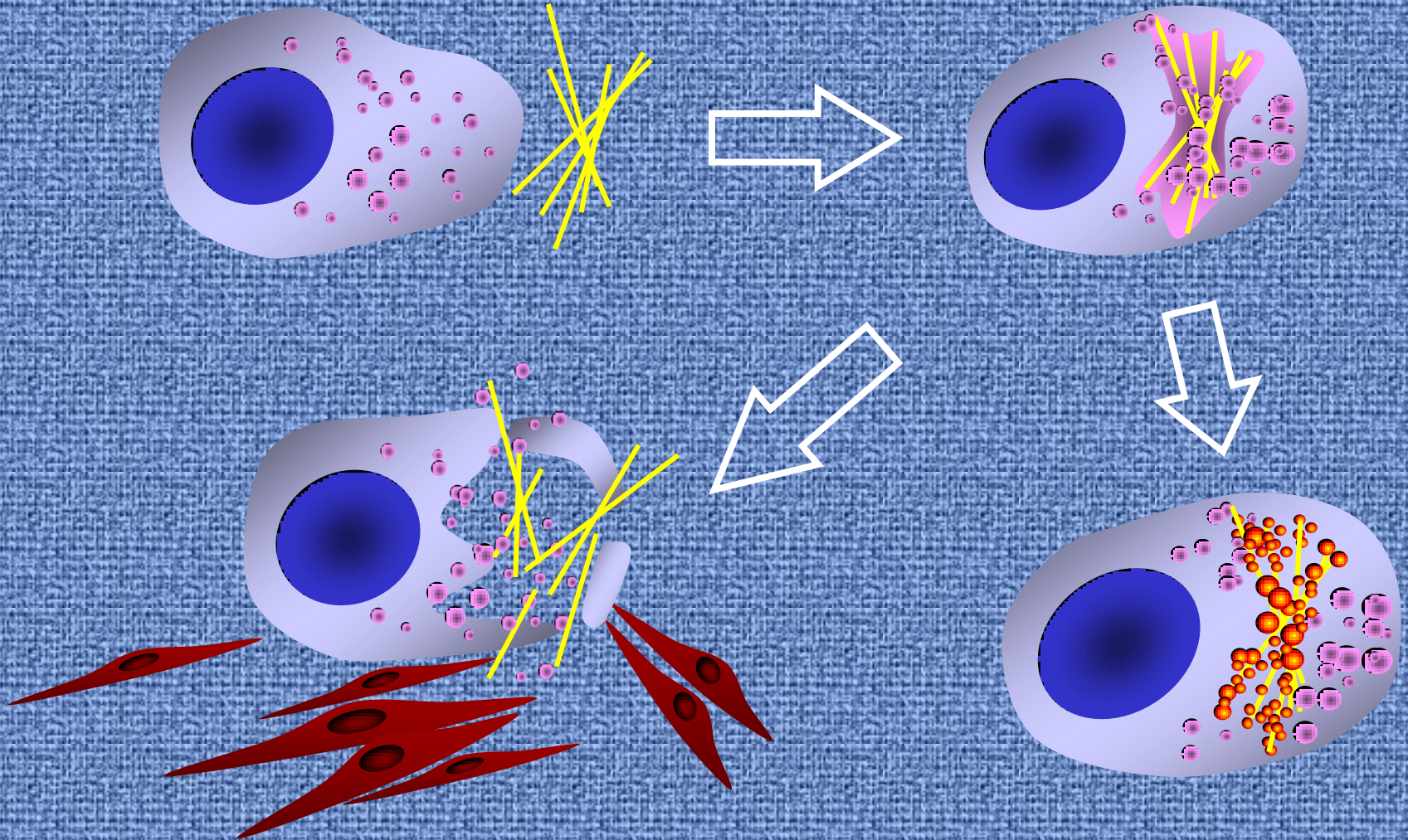
## Neoplasie Occupazionali

“ Solo le fibre d'asbesto che si depositano nel polmone profondo possono innescare i meccanismi biocellulari che conducono alla reazione fibrotica e neoplastica interstiziale “

La deposizione tipica è l'intercettazione, e dipende soprattutto dalla loro lunghezza:

- fibre tra 2 e 2.5  $\mu\text{m}$  sono interamente inglobate dai MA  $\Rightarrow$  CA (corpuscoli d'asbesto);
- fibre > di 5  $\mu\text{m}$  non possono essere completamente fagocitate e rimangono nell'interstizio  $\Rightarrow$  FIBROSI

# Patogenesisi

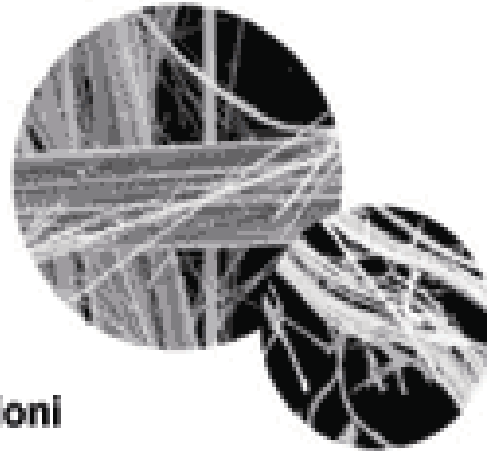


# Asbesto cancerogeno (promotore) (non mutageno) (iniziatore?)

1

In caso di lavorazione o danneggiamento di prodotti contenenti amianto vengono rilasciate fibre.

Prodotti danneggiati a base di amianto debolmente agglomerato e prodotti a base di amianto puro rilasciano fibre in seguito a vibrazioni o correnti d'aria.



2

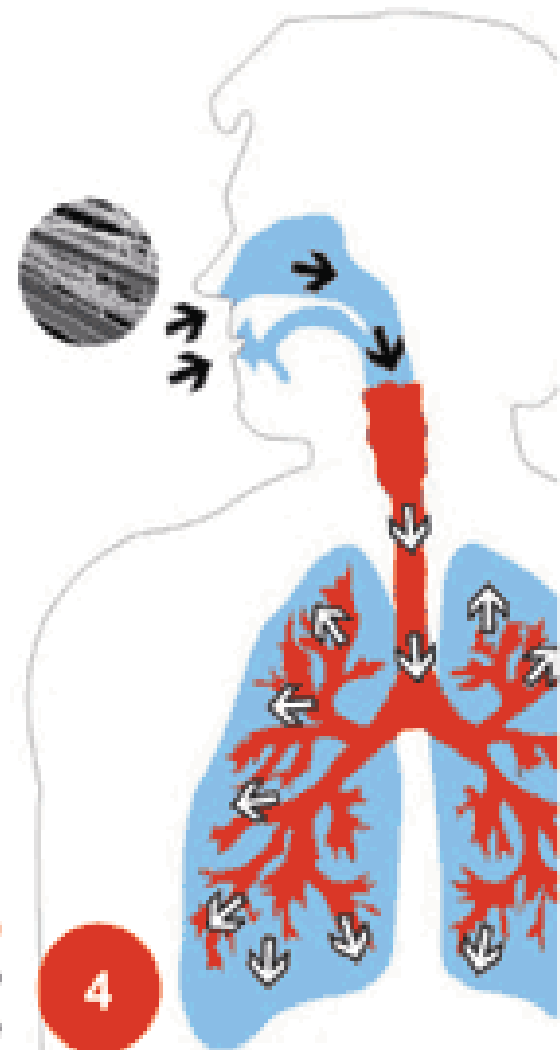
Le fibre di amianto tendono a sfaldarsi longitudinalmente.

3

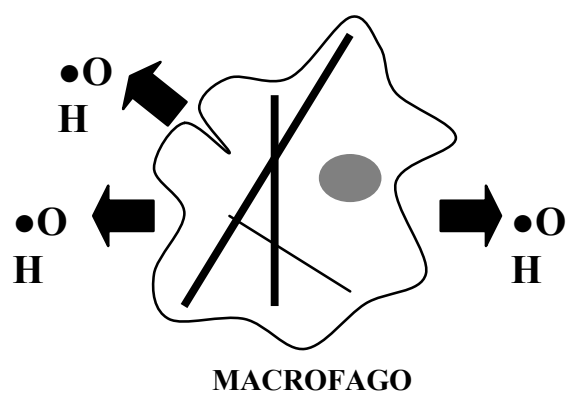
Le fibre di amianto penetrano nei polmoni attraverso le vie respiratorie.

Nei polmoni, le fibre di amianto si degradano molto difficilmente. Possono rimanervi anche inalterate per decenni e penetrare eventualmente nella pleura o nel peritoneo.

4



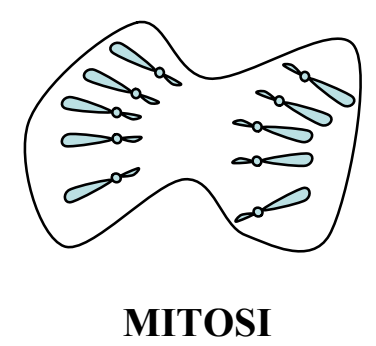
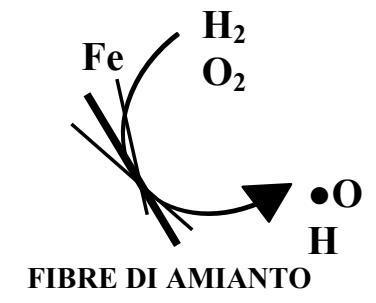
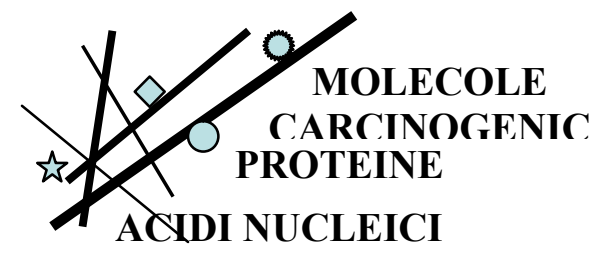
I ipotesi:  
stress  
ossidativo



II ipotesi:  
danno ai  
cromosomi

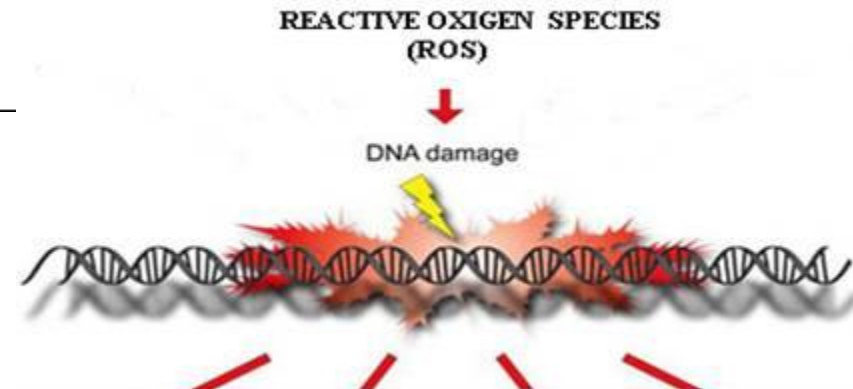
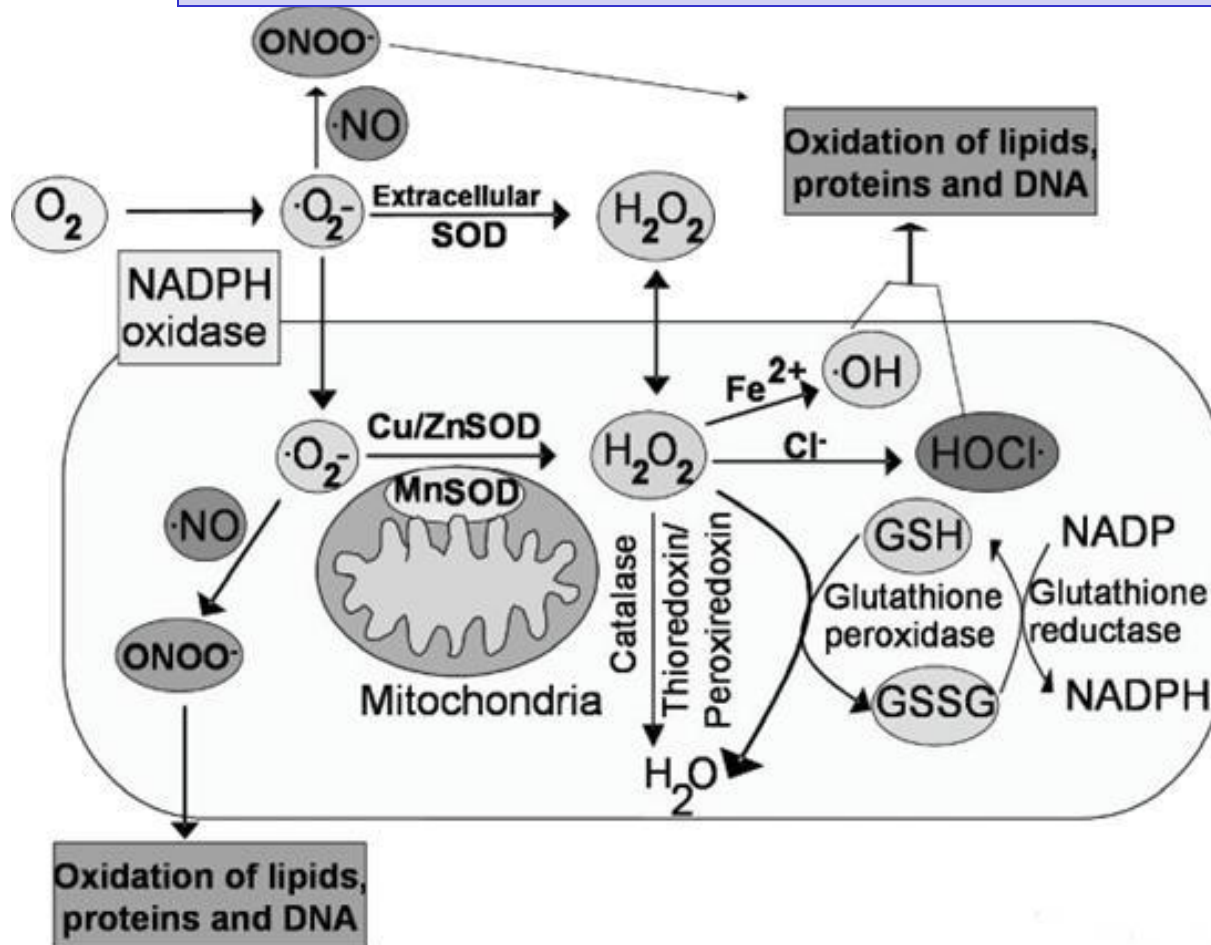


III ipotesi:  
adsorbime  
nto





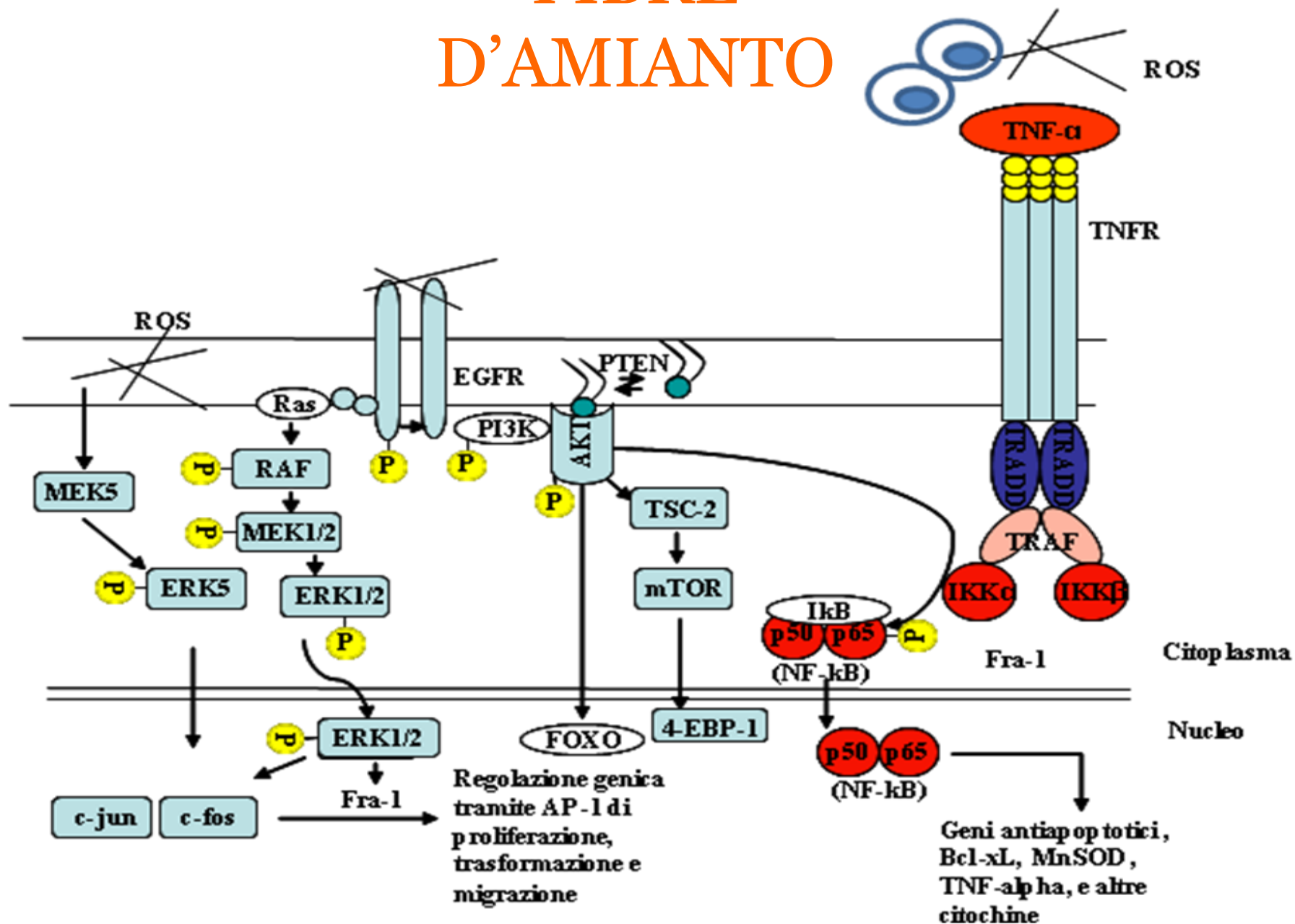
# I ipotesi: sinergismo tra le caratteristiche chimico fisiche delle fibre e l'azione prodotta dai fagociti



II ipotesi: è stato ipotizzato che, una volta penetrate nella membrana nucleare, le fibre d'asbesto possono interagire col fuso mitotico, disturbando il processo di divisione cellulare e causando, quindi, aneuploidie o altre forme di anomalie cromosomiche

III ipotesi: la “**teoria dell'adsorbimento**” fa' invece riferimento all'alta affinità della superficie delle fibre di amianto per alcune proteine endogene ed altre molecole come, per esempio, i componenti del fumo di sigaretta. Tale proprietà che, nel caso dell'interazione con proteine endogene, sta alla base della formazione dei corpuscoli dell'amianto, sembra come minimo in parte legata alla presenza di cariche positive o negative sulla superficie delle fibre.

# FIBRE D'AMIANTO



# Patogenesi

- Serpentino
  - Crisotilo (amianto bianco)
- Anfibolo
  - Crocidolite (amianto blu)
  - Amosite (amianto bruno)
  - Antofillite

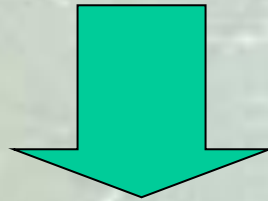


# Reazione del polmone

- Anfiboli 100u → glicoproteine → corpuscoli ferruginosi
- Fibre corte → migrazione nel parenchima → lisi dei macrofagi → attivazione fattore fibroblastico
  - Interleuchina I → linfociti T Helper proliferazione fibroblasti

Le fibre ultrafini sono visibili solo in microscopia elettronica (TEM o SEM) !!

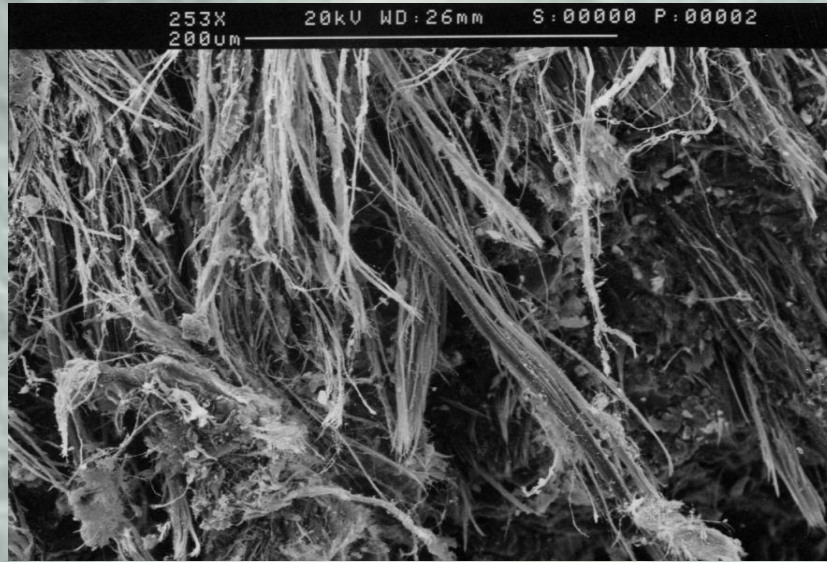
E sono filtrabili solo con filtri ad alta efficienza HEPA e maschere P3!!!



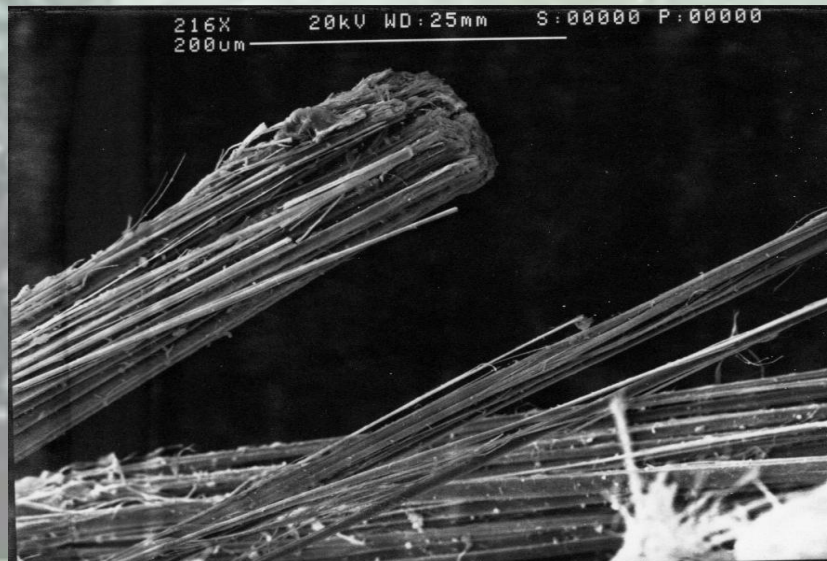
**INUTILI LE INDAGINI AMBIENTALI E I  
DISPOSITIVI DI PROTEZIONE USATI  
FINO ALLA META' DEGLI ANNI 80!!**

# IMMAGINI IN SEM (microscopia elettronica a scansione)

## Neoplasie Occupazionali



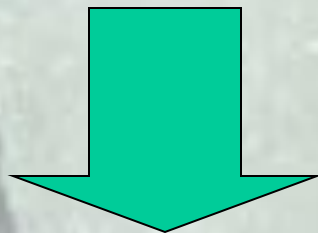
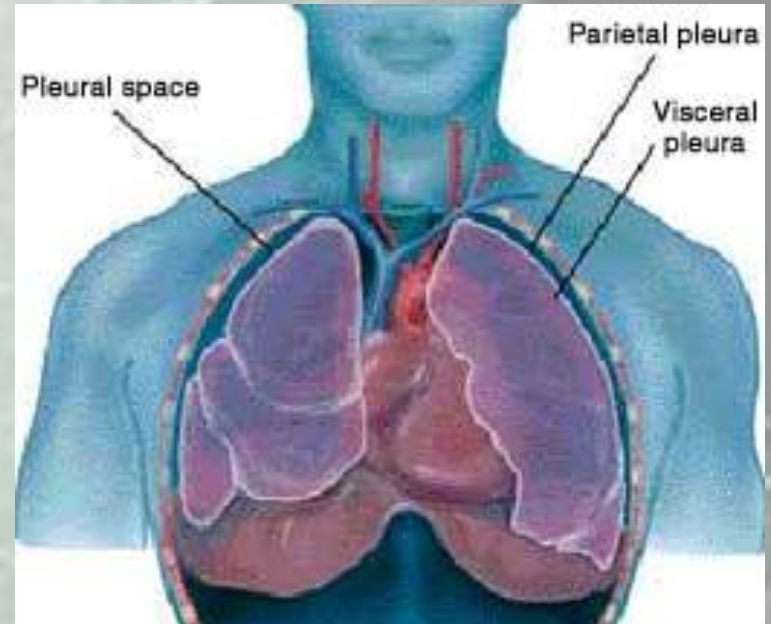
**AMIANTO DI  
SERPENTINO-  
CRISOTILO**



**AMIANTO DI ANFIBOLO**



Può essere considerata  
un “indicatore benigno”  
del passaggio di fibre  
“ultrafini” (diametro  
 $\ll 1 \mu\text{m}$  e lunghezza  $\ll$   
 $5 \mu\text{m}$ ) nello spazio  
pleurico



**Mesotelioma**

## Peculiarità anatomico funzionali della pleura.....

- Normalmente tutte le particelle inalate, comprese le fibre di amianto, contenute negli alveoli più periferici penetrano nel connettivo sottopleurico, vengono rimosse per fagocitosi e trasportate dal flusso linfatico verso l'ilo polmonare.....

■ Le fibre ultrafini di amianto e specialmente quelle anfiboliche, possono superare la barriera polmone pleura .....

## Peculiarità anatomico funzionali della pleura.....

- Nei soggetti esposti le fibre ultrafini costituiscono la percentuale numericamente più elevata del carico alveolare totale ..... (85% vs 15%)

■ La tenuta della barriera polmone pleura risulta efficace ma non assoluta (le silice libera cristallina è riscontrata solo nel polmone mentre particelle carboniose sono riscontrate nelle pleure di minatori)

## Peculiarità anatomo funzionali della pleura.....

- **Le particelle penetrate nel cavo pleurico si concentrano in punti focali (black spots) corrispondenti agli stomi di riassorbimento linfatico.....**

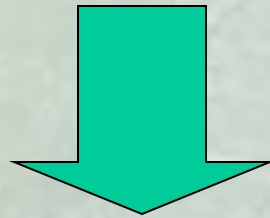
■ **Considerando che il mesotelioma si sviluppa sempre dalla pleura parietale ....**

■ **Il problema della dose.... Gli stomi sono costituiti da poche cellule mesoteliali e in queste vengono concentrate tutte le fibre ultrafini giunte nel cavo pleurico.....**



La polverosità che l'amianto genera è costituita da percentuali **molto** variabili di fibre grandi, medie e ultrafine.

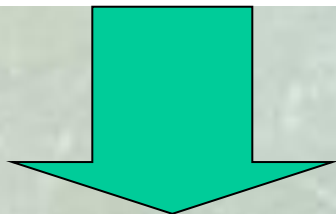
Dosaggio con microscopia ottica



**Solo** fibre grandi e medie!

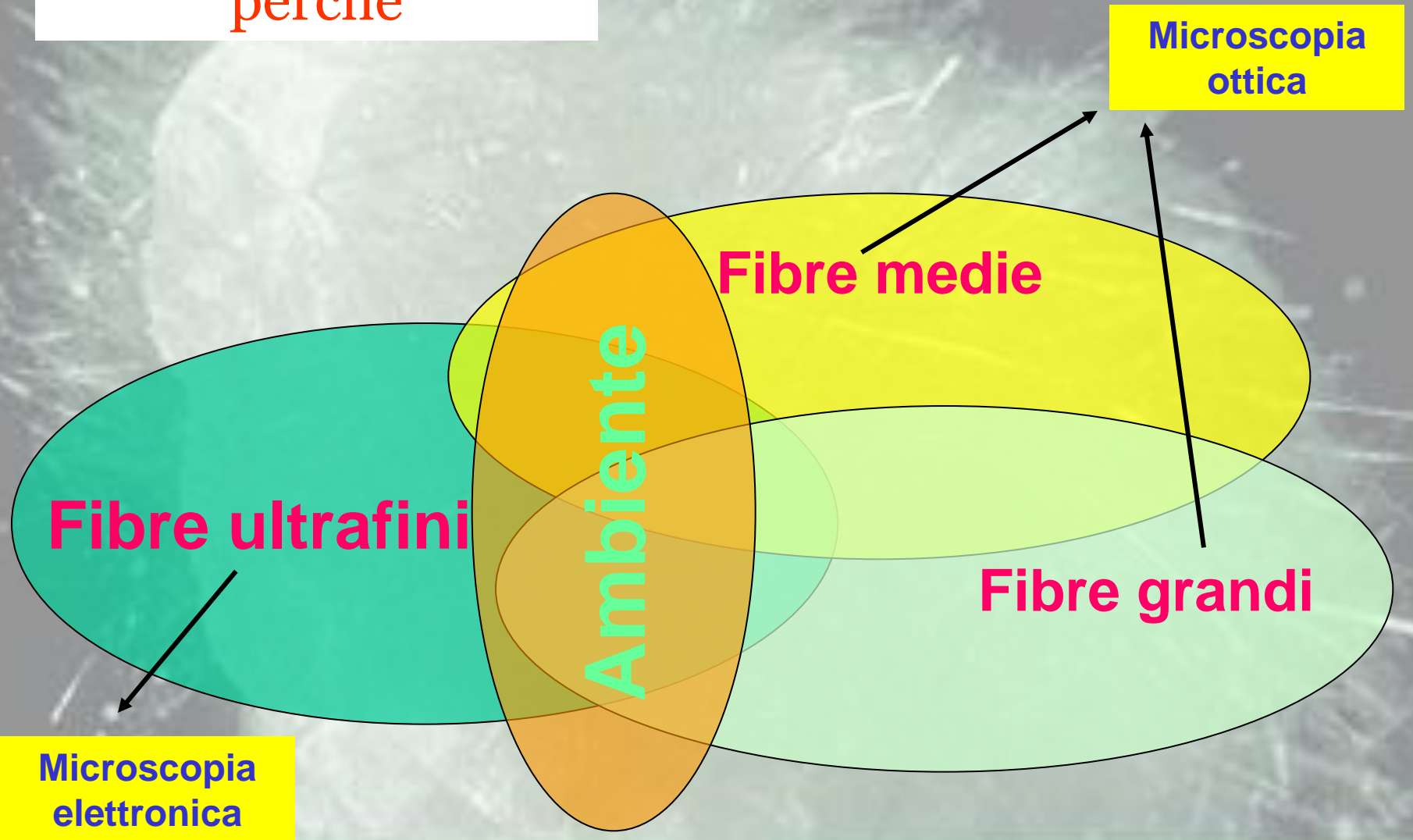
# Inoltre....

- Mentre le fibre grandi e medie sedimentano piuttosto velocemente la quota delle fibre ultrafini può rimanere aerodispersa per lungo tempo coprendo distanze notevoli!
- Le fibre più grandi possono essere sfaldate a formare fibre ultrafini (processi di filtrazione o pulitura non efficaci)



**Non più solo aspetto  
occupazionale ma anche  
ambientale!**

Una neoplasia che fa eccezione: come e perchè



Microscopia ottica

Fibre medie

Fibre ultrafini

Ambiente

Fibre grandi

Microscopia elettronica

# Patogenesi del mesotelioma

1. Le fibre ultrafini passano la barriera polmone-pleura
2. Seguono il flusso linfatico fino agli stomi di assorbimento della pleura parietale
3. Difficoltosa eliminazione (concentramento nella zona degli stomi)
4. Persistenza per lunghissimi tempo in situ (soprattutto per gli amianti anfibolici)
5. Azione non genotossica (irritazione meccanica, promozione); azione genotossica (danni molecole informazionali)
6. Sviluppo neoplasia in presenza di ipersuscettibilità individuale



# Periodo di latenza

- Incubazione 15-40 anni (mediamente 35-40); una volta esposto ...se sensibile, → tumore. La latenza minore è stata di 14 anni!!
- Negli animali, riducendo la dose, si allunga la latenza fino a superare la vita dell'animale. L'aumento delle fibre aumenta macrofagi, citochine ...

Nei tumori con lunga latenza, non vi è reazione del soggetto in quanto non vi è sviluppo antigenico associato al tumore

# Dose risposta

Non vi sono modelli ben stabiliti. Il processo neoplastico inizierebbe comunque subito dopo l'inizio dell'espos. e la latenza tra questa e l'insorgenza sarebbe indipendente dal periodo di esposizione.

La minima esposizione utile è di 6 mesi - 1 anno a concentrazioni importanti.

E' accettata una espos. di 25 fibre/ml x anno.

Anche senza una soglia riconosciuta, l'asbesto sarebbe un cancerogeno che agisce da promoter.

# Altri mesoteliomi

- Peritoneo
  - da migrazione delle fibre dalla pleura; non ci sono evidenze che il crisotilo ne sia capace; sperimentalmente in animali è stata dimostrata una migrazione delle fibre dall'intestino.
- Pericardio
  - rarissimo. Pare che sia unrelated to asbestos
- Tunica vaginale
  - related to asbestos ma non si capisce come colpisca selettivamente la tunica risparmiando il peritoneo

# Quadro Clinico

## Neoplasie Occupazionali

- Asintomatiche
- Dolore toracico
- Dispnea da sforzo
- Perdita di peso
- Febbre

**“Le placche pleuriche non alterano la funzionalità respiratoria, specialmente se è presente una fibrosi parenchimale radiologicamente evidente”**



### 1) Anamnesi lavorativa

### 2) Semeiotica medica

### 3) Diagnostica strumentale non invasiva

- **Rx torace** (versamento pleurico, ispessimento o noduli pleurici, massa pleurica, pneumotorace, nella fase tardiva incarceramento polmonare con depiazzamento mediastinico)
- **TC torace (HRCT)** piccoli ispessimenti o piccole masse , diagnosi differenziale tra ispessimenti e versamento pleurico. Segni di diffusione della neoplasia.
- **RM** ( infiltrazione di diaframma e fascia endotoracica)
- **PET** ( evidenza di linfonodi mediastinici)

### 4) Diagnostica strumentale invasiva

- **Toracosopia e biopsia**
- **Agobiopsia pleurica transtoracica (TC guidata)**
- **Esame citologico del versamento pleurico**

### 5) Marcatore biologico ( mesotelina SMRP)

# Mesotelioma: Prognosi

Infausta nella maggioranza dei casi:  
(sopravvivenza media alla diagnosi circa  
12 mesi)

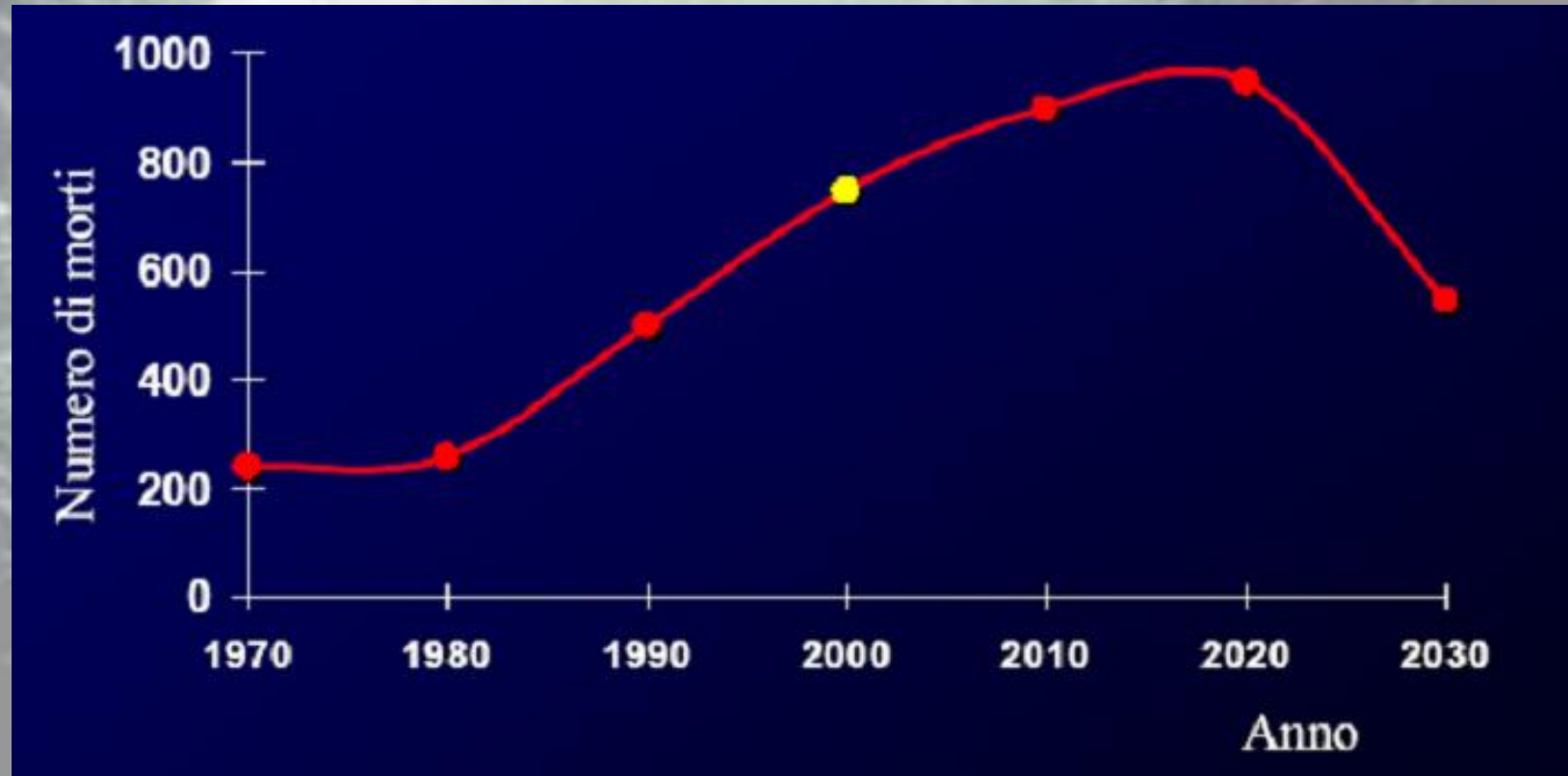
Possibili approcci terapeutici :

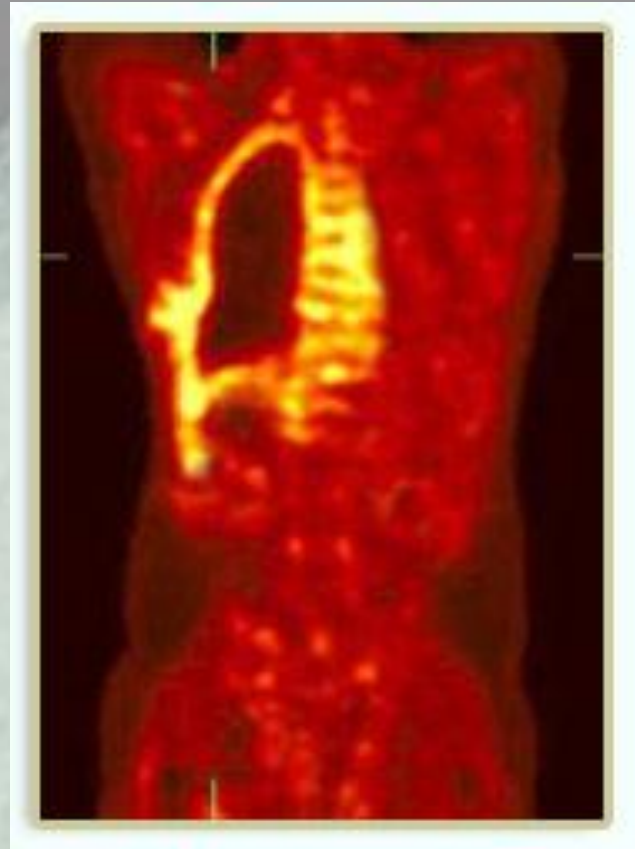
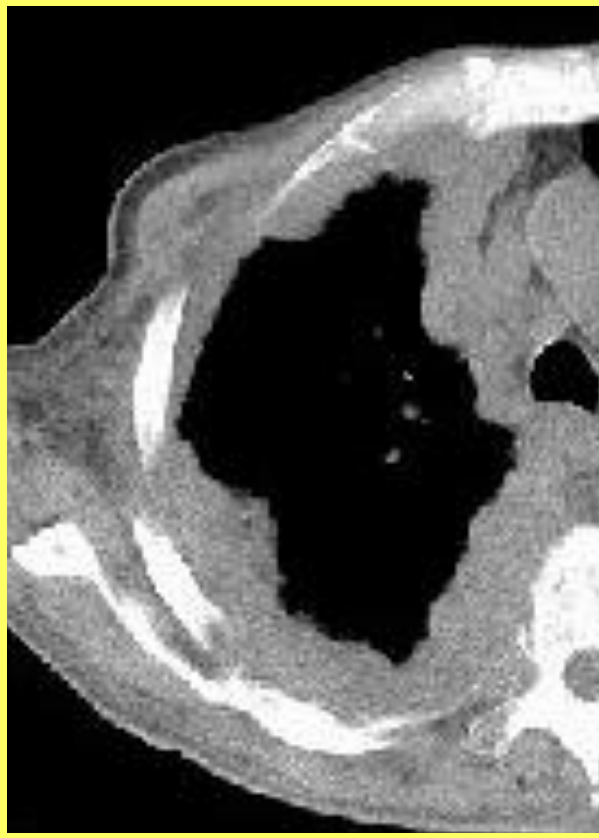
- Chirurgico
- Chemioterapico
- Radioterapico

**Lo stato di avanzamento della patologia al momento della diagnosi consente in genere solo un trattamento palliativo (drenaggio, pleurodesi, etc).**

# Previsione del numero di morti per anno per mesotelioma pleurico in Italia

---





**Immagine di un caso di mesotelioma studiato con TAC e PET, A destra si evidenzia l'area occupata dal tessuto neoplastico.**

**L'area in giallo indica una zona di maggiore captazione del glucosio (mesotelioma); in rosso è indicato tessuto con captazione normale.**



# Mesotelioma

**Neoplasie  
Occupazionali**

Neoplasia del tutto peculiare....

- Lunghissima latenza (oltre i 20 anni)
- Nessun rapporto tra durata della esposizione e latenza
- Possibile sviluppo a bassissime dosi
- Scarsa relazione tra aumento esposizione ed aumento dei casi
- Ruolo fondamentale della suscettibilità individuale (studi su consanguinei)
- Scarsa sinergia con il tabagismo

## Aspetti medico legali alla luce delle nuove acquisizioni scientifiche

- Esposizione occupazionale alle fibre ultrafini sconosciuta prima degli anni 80
- Sviluppo di mesotelioma possibile anche a dosi bassissime di fibre ultrafini
- Persistenza delle fibre nei siti stomali “a vita”, pertanto latenza potenzialmente indefinita
- Ruolo dell'inquinamento ambientale da fibre ultrafini ancora non definito

# Carcinoma Polmonare

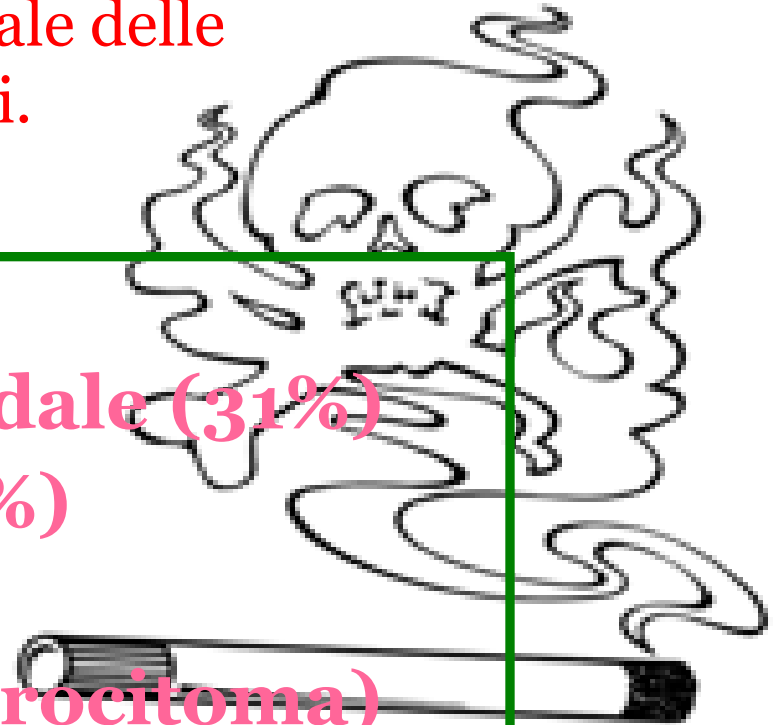
Neoplasie  
Occupazionali

## Definizione

Il carcinoma polmonare è il tumore maligno che origina dall'epitelio superficiale delle vie aeree e degli alveoli polmonari.

### Tipi istologici:

1. Squamoso epidermoidale (31%)
2. Adenocarcinoma (29%)
3. A grandi cellule (11%)
4. A piccole cellule (microcitoma) (17%)

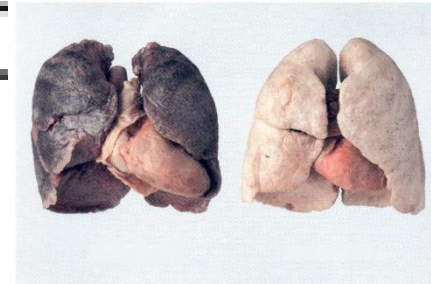


# Carcinoma Polmonare

Neoplasie  
Occupazionali

## Quadro clinico Neoplasia a localizzazione bronchiale

- **Tosse**
- **Dispnea**
- **Febbre**
- **Emoftoe**
- **Astenia**
- **Dolore toracico**





# Carcinoma Polmonare

Neoplasie  
Occupazionali

## Quadro clinico

Neoplasia a localizzazione bronchiolo alveolare

- **Reperto occasionale**
- **Generalmente asintomatico**
- **Sintomi dovuti a localizzazioni metastatiche**



# Carcinoma Polmonare

Neoplasie  
Occupazionali

## Diagnosi

- **Rx torace**
- **Esame broncoscopico e prelievi bioptici bronchiali**
- **TC (LDCT)**
- **Toracoscopia**
- **PET**



# Differenze del mesotelioma con il carcinoma polmonare

## Neoplasie Occupazionali

- La pleura risulta più sensibile e meno resistente agli stimoli meccanici offerti dall'amianto (non sono necessari sinergismi)
- Nel polmone sono necessarie dosi maggiori di amianto, il sinergismo con altre concause (es. fumo di sigaretta)

# Carcinoma Polmonare

- Si verifica per esposizioni non specifiche, in cui l'abitudine al fumo è elemento determinante per l'effetto sinergico.
- Nei non fumatori esposti ad asbesto il RR è risultato circa 5 volte superiore alla popolazione generale
- Mentre è 50 volte superiore nei fumatori esposti ad asbesto (Rischio Moltiplicativo).
- Il tumore presenta una latenza 15-20 anni dal momento dell'esposizione all'asbesto.
- L'esposizione può aver avuto una durata anche molto breve (<6 mesi) o carattere non professionale (es. mogli di lavoratori esposti).



# Neoplasia vie urinarie

## Neoplasie Occupazionali

Settori o lavorazioni a rischio per le neoplasie delle vie urinarie:

- **Industria chimica**
- **Industria della gomma**
- **Industria del cuoio**
- **Industria metallurgica**
- **Industria del gas**
- **Produzione di coloranti azoici**
- **IPA**
- **Amine aromatiche**  
(2 naftilamina ,benzidina 4 aminodifenile)

VIOLETTA

SAFRANINA A

ISATINA

FUCSINA

# Neoplasia vie urinarie

Neoplasie  
Occupazionali

## Definizione:

Le neoplasie delle vie urinarie (Uroteliomi), originano dall'epitelio di rivestimento della via escrettrice che si estende dai calici renali all'uretra.

Il 90% dei tumori uroteliali si sviluppa a carico della vescica.

Rapporto M/F 3:1

Età media 65 aa

Tasso mortalità da 6,6 a 9,2/100.000

negli ultimi 20aa

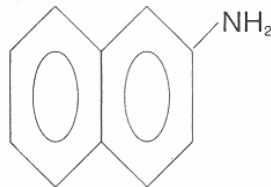
# Neoplasia Vie Urinarie

## Amine aromatiche

Benzidina



2-naftilamina  
(o β-naftilamina)



4-aminodifenile



- ✓ Tumori a cellule di transizione (uroteliomi) vescica (trigono)
- ✓ Papillari (ca in situ) e non papillari
- ✓ Età media alla diagnosi inferiore di 10-15 anni alle neoplasie non professionali

# Neoplasia vie urinarie

Neoplasie  
Occupazionali

## Quadro Clinico

- **Ematuria**
- **Stranguria**
- **Disuria**
- **Infezioni urinarie**
- **Idronefrosi**
- **Dimagrimento**

**Sopravvivenza a 5 anni 60% in T1  
25% per forme invasive**

VIOLETTO DI METILE

SAFRANINA A

BLU DI METILENE

ISATINA

FUCSINA



# Neoplasia vie urinarie

## Neoplasie Occupazionali

### Diagnosi

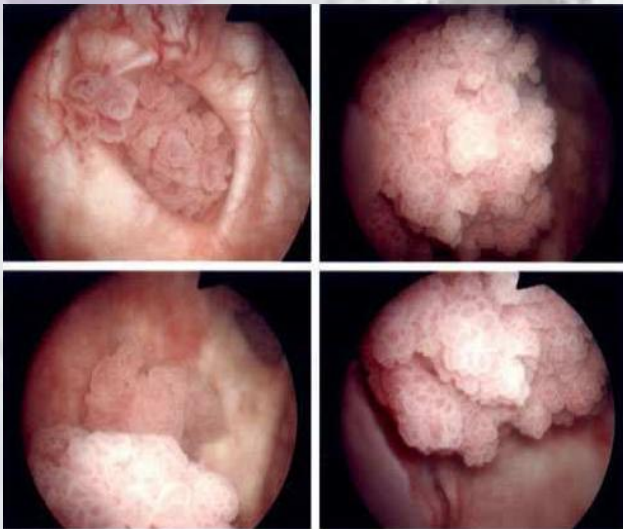
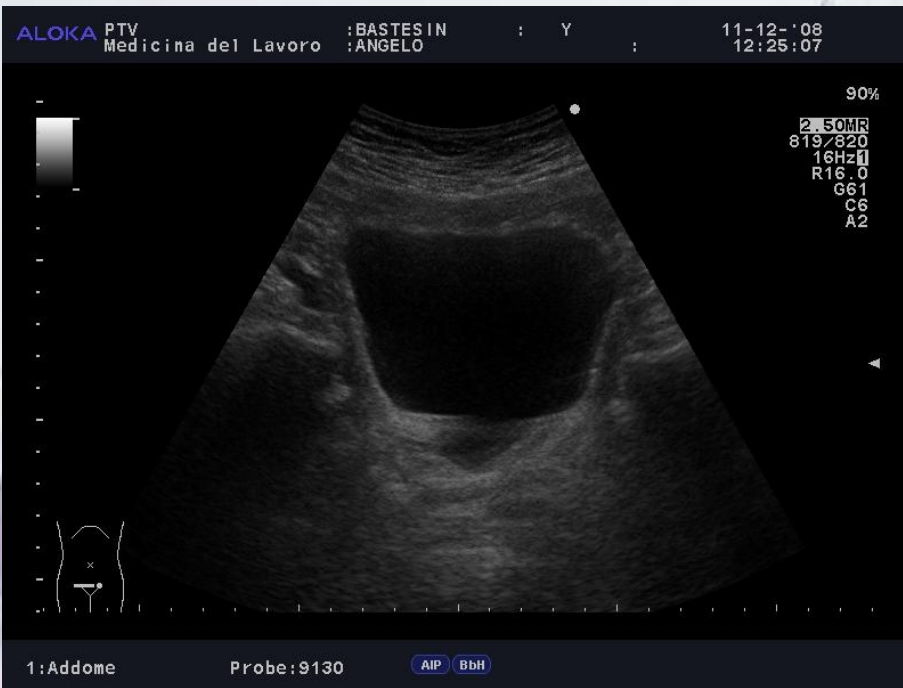
- **Ecografia**
- **Citologia urinaria (positiva 70-80%)**
- **Cistoscopia con biopsia**
- **Urografia endovenosa**
- **Ureteropielografia**
- **Ureteroendoscopia**
- **TC**
- **RM**
- **RX torace e Scintigrafia (per stadiazione)**

BLU DI METILENE

ISATINA

FUCSINA

VIOLETTIO DI METILE



BLU DI METILENE

VIOLETTA DI METILE

**Neoplasie  
Occupazionali**

FUCSINA

# Angiosarcoma epatico

## Neoplasie Occupazionali

### Definizione:

Tumore maligno del fegato caratterizzato dalla proliferazione di cellule neoplastiche in stroma collagene a formare strutture vascolari capillari e papillari

- *CVM (cloruro di vinile)*
- *Arsenico*
- *Thorotrast*

- **Rappresenta un tumore raro**
- **Età media 50-60 aa**
- **Rapporto M/F 3:1**
- **Prognosi infausta**
- **Esposizione CVM 12-34 aa**
- **Genotossicità dovuta a ossido cloroetilene**

# Carcinoma

## Epatocellulare(HCC)

### Neoplasie Occupazionali

#### Definizione

Tumore maligno del fegato che origina degli epatociti.

- **Rappresenta il 90% dei tumori epatici maligni**
- **Età media 60aa**
- **Sopravvivenza a 5 aa 0,5 %**

⇒ HCC su cirrosi

♂ : ♀ = 6 : 1

⇒ HCC su fegato

sano

♂ : ♀ =

1 : 1





# Carcinoma

## Epatocellulare(HCC)

**Neoplasie  
Occupazionali**

- ***CORRELATO ALLA CIRROSI (il 5% dei pazienti con cirrosi sviluppa neoplasia)***
- ***IN PARTICOLARE DA EPATITE VIRALE B e C e DA ALCOOL (quando l'epatite diventa cronica la neoplasia può insorgere dopo molti anni)***
- ***NODULI SOPRA I 2 CM IN UN PAZIENTE CIRROTICO SONO QUASI SICURAMENTE MALIGNI***
- ***CIRROSI DI VECCHIA DATA (Anziani)***



# Carcinoma Epatocellulare(HCC)

**Neoplasie  
Occupazionali**

Settori o lavorazioni a rischio per  
il carcinoma epatocellulare

- *Personale sanitario*
- *Produzione di PVC*
- *Industrie con produzione di derivati di arsenico e insetticidi*
- *Aflatossina (contaminazione da muffe)*



# Carcinoma Epatocellulare(HCC)

Neoplasie  
Occupazionali

## Aspetto istologico

- **SPAZI PORTALI ASSENTI**
- **BEN DIFFERENZIATO: EPATOCITI CITOLOGICAMENTE POCO DIVERSI DAL NORMALE AGGREGATI IN CORDONI MOLTO AMPI E IN TUBULI**
- **POCO DIFFERENZIATO: EPATOCITI ANAPLASTICI AGGREGATI IN MASSE PRIVE DI STRUTTURA**

# Carcinoma Epatocellulare(HCC)

**Neoplasie  
Occupazionali**

## Quadro Clinico

Se piccolo e unifocale asintomatico

- ⇒ In stadio iniziale ( sintomi sfumati)
- ⇒ In stadio avanzato
  - ⇒ Calo ponderale
  - ⇒ Dolore
  - ⇒ Ittero
  - ⇒ Ascite
  - ⇒ Alterazine della coagulazione
  - ⇒ Ipertensione portale



# Carcinoma Epatocellulare(HCC)

**Neoplasie  
Occupazionali**

## Diagnosi

- ⇒ *indici di funzionalità epatica*
- ⇒ *alfa-fetoproteina*
  
- ⇒ *Ecografia – Ecocolor-doppler*
- ⇒ *TC e RMN*
- ⇒ *PET*
- ⇒ *Arteriografia selettiva arteria epatica*
- ⇒ *Biopsia eco/TC guidata*
- ⇒ *Laparoscopia*
- ⇒ *Paracentesi*

# SOSTANZE CANCEROGENE

SOSTANZA	LAVORAZIONE	POSSIBILI EFFETTI SULLA SALUTE	PREVENZIONE TECNICA
AMIANTO	<ul style="list-style-type: none"><li>◆ Opere di rimozione</li><li>◆ Opere di demolizione</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>◆ Mesotelioma Pleurico</li><li>◆ Cancro Polmonare</li><li>◆ Mesotelioma Peritoneale</li><li>◆ Asbestosi</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>◆ Aspirazione e ricambio dell'aria con filtri assoluti</li><li>◆ Indumenti mono-uso</li><li>◆ Respiratori personali con casco aerato</li><li>◆ Locali di decontaminazione</li></ul>
OLII MINERALI	<ul style="list-style-type: none"><li>◆ Disarmo dei casseri (possono contenere IPA, PCB e NITROSAMMINE)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>◆ Dermatiti</li><li>◆ Neoplasie cutanee</li><li>◆ Neoplasie polmonari</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>◆ Vietarne l'uso</li><li>◆ Quando per ragioni di sveltimento del disarmo si devono utilizzare comunque: Vietare l'uso degli olii esausti Usare olii privi di PCB, nitrosammine e a basso contenuto di IPA</li><li>◆ Maschere con filtro P2</li><li>◆ Guanti di gomma</li></ul>
BITUMI E CATRAME	<ul style="list-style-type: none"><li>◆ Asfaltatura strade</li><li>◆ Imperm. coperture</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>◆ Congiuntiviti</li><li>◆ Neoplasie Cutanee</li><li>◆ Neoplasie Polmonari</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>◆ Respiratori personali con casco aerato</li><li>◆ Maschere con filtro P2</li></ul>
POLVERI DI LEGNO	<ul style="list-style-type: none"><li>◆ Carpenteria in legno</li><li>◆ Posa pavimenti in legno</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>◆ Tumori Naso-Sinusali</li><li>◆ Asma Bronchiale</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>◆ Sistemi di aspirazione</li><li>◆ Mascherina antipolvere</li></ul>